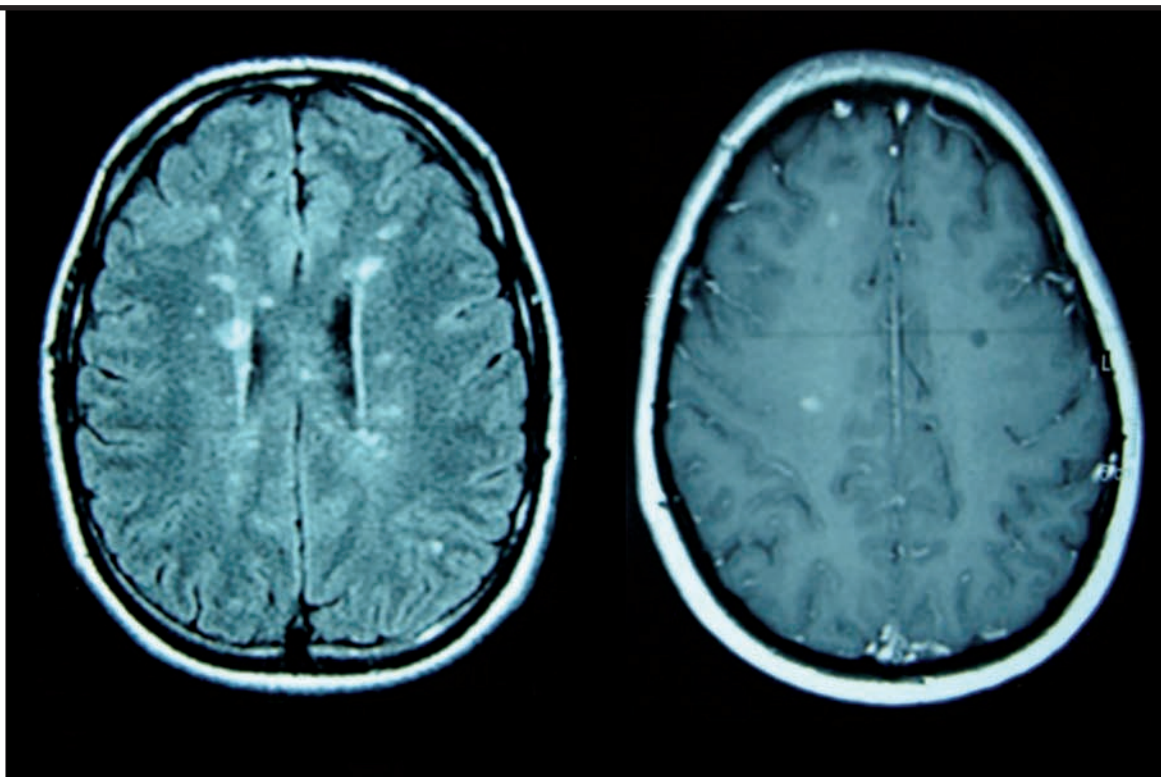


SCLÉROSE EN PLAQUES

DOSSIER ÉLABORÉ
SELON LES CONSEILS
SCIENTIFIQUES
DU D^r OLIVIER GOUT
service de neurologie,
Fondation
ophtalmologique
Adolphe de Rothschild,
Paris, France
[ogout@
fo-rothschild.fr](mailto:ogout@fo-rothschild.fr)



© Coll. C. PAPEIX

Le diagnostic de sclérose en plaques repose sur la notion d'une atteinte neurologique évocatrice d'un événement inflammatoire et démyélinisant du système nerveux central et d'une dissémination spatiale et temporelle de lésions de la substance blanche, dissémination qui peut être montrée par l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou par la clinique. Le diagnostic n'est retenu qu'après exclusion des diagnostics différentiels. L'évolutivité de la maladie étant difficilement prévisible au niveau individuel, la décision de traiter est souvent prise tôt. Le suivi du patient, clinique et par l'IRM, permet d'orienter au mieux les stratégies thérapeutiques. L'objectif du traitement est de prévenir l'apparition d'un handicap qui peut être physique ou cognitif.

Olivier Gout

Épidémiologie de la sclérose en plaques et nouveaux critères diagnostiques

La France, pays à forte prévalence

EMMANUELLE LERAY*
SANDRA VUKUSIC**

* EHESP

Sorbonne-Paris-Cité,
département
METIS, CIC-P 1414,
CHU Pontchaillou,
Rennes, France

** Service de
neurologie A
et fondation
Eugène-Devic
EDMUS contre la
sclérose en plaques,
hôpital neurologique
Pierre-Wertheimer,
Hospices civils de
Lyon ; centre des
neurosciences
de Lyon, Inserm 1028
et CNRS UMR5292,
équipe neuro-
oncologie et
neuro-inflammation ;
université de Lyon ;
université Lyon-1,
Lyon, France
sandra.vukusic
@chu-lyon.fr

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie fréquente en France, avec environ 100 000 personnes atteintes. Le nombre croissant de malades est probablement à rapprocher d'une augmentation de l'incidence chez les femmes et d'une durée de vie peu diminuée chez les patients (environ 7 ans par rapport à la population générale). Cela étant, le changement des critères diagnostiques a également pu contribuer à une meilleure identification des cas et donc à l'augmentation du nombre de malades à prendre en charge.

Épidémiologie : de grandes disparités géographiques

Prévalence : près de 100 000 cas en France

La prévalence d'une maladie mesure le nombre de cas présents à un instant donné sur une zone géographique spécifiée, quelle que soit l'ancienneté de la maladie. De multiples études de prévalence de la SEP ont été menées dans le monde et ont ainsi permis d'observer d'importantes disparités géographiques. Ainsi, les zones de haute prévalence (> 100 cas pour 100 000 habitants) sont l'Amérique du Nord et l'Europe du Nord, alors que les zones de faible voire très faible prévalence (< 20 cas pour 100 000 habitants) sont l'Amérique du Sud, l'Afrique et l'Asie.¹

De telles différences géographiques ont permis d'émettre des hypothèses quant à la cause de la maladie. En effet, il paraît difficile de penser que ces estimations si contrastées soient seulement dues à des différences dans l'identification des cas et/ou le système d'enregistrement. Elles semblent donc indiquer de réelles différences dans la fréquence de la SEP. Outre les facteurs génétiques, on peut citer parmi les facteurs favorisants environnementaux la latitude, le niveau de vitamine D et d'ensoleillement mais aussi le tabagisme.

La France est considérée comme un pays à forte prévalence. L'étude la plus récente² a ainsi permis d'identifier 99 123 cas de SEP au 31 décembre 2012, soit une prévalence brute de 151 cas pour 100 000 habitants. Le point fort de cette étude est l'utilisation conjointe de plusieurs sources d'identification des cas permettant d'augmenter le niveau d'exhaustivité. En effet, cette étude portait sur les bases du Système national d'information inter-régime de l'Assurance maladie (SNIIRAM), qui regroupe les

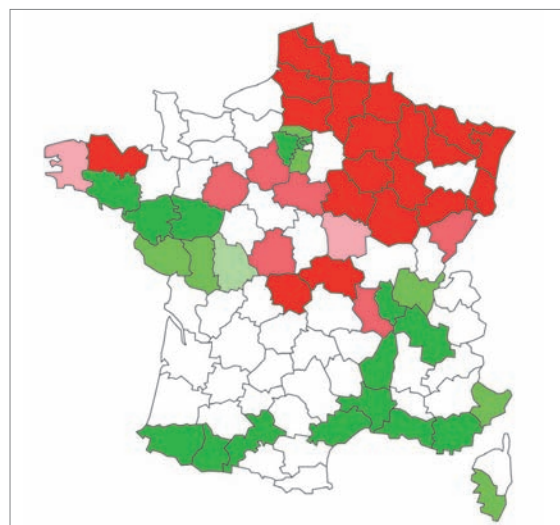
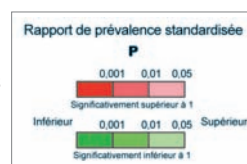


Figure 1. PRÉVALENCE DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES EN FRANCE EN 2004. Les départements en rouge correspondent aux départements ayant une prévalence supérieure au niveau moyen français ; ceux en vert sont ceux où la prévalence est inférieure au niveau moyen français. D'après la réf. 5.



principaux systèmes d'assurance maladie de notre pays (dont la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés [CNAM-TS], la Mutualité sociale agricole [MSA], et le Régime social des indépendants [RSI]) et du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Un bénéficiaire était considéré comme un cas de SEP s'il était déclaré en affection longue durée pour SEP (ALD n° 25), s'il avait reçu une prescription d'au moins un traitement spécifique de la SEP (interféron bêta, acétate de glatiramère, fingolimod, natalizumab), s'il recevait une pension d'invalidité pour la SEP ou s'il avait au moins un séjour hospitalier avec un diagnostic principal relié ou associé au code CIM-10 G35, c'est-à-dire SEP. Les résultats montrent que les sources d'identification des cas ne se chevauchent pas complètement, à l'instar de ce qui avait été montré dans une étude conduite

SCLÉROSE EN PLAQUES

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES 2010 DE SCLÉROSE EN PLAQUES

Tableau clinique	Données supplémentaires nécessaires au diagnostic
≥ 2 poussées ; preuve clinique objective de ≥ 2 lésions ou preuve clinique objective d'une lésion avec une histoire clinique raisonnablement évocatrice d'une poussée antérieure	Aucune Il est cependant souhaitable que tout diagnostic de SEP soit fait avec des données d'imagerie Si l'imagerie et les autres tests (LCR par exemple) sont négatifs, le diagnostic de SEP ne doit être retenu qu'avec une extrême précaution, et des diagnostics alternatifs doivent être envisagés
≥ 2 poussées ; preuve clinique objective d'1 lésion	Dissémination dans l'espace ≥ 1 lésion(s) T2 dans des régions caractéristiques de la SEP (périventriculaire, juxtacorticale, infratentorielle ou moelle épinière) ou attendre une nouvelle poussée impliquant une localisation différente du système nerveux central
1 poussée ; preuve clinique objective de ≥ 2 lésions	Dissémination dans le temps Présence simultanée de lésions asymptomatiques rehaussées par le gadolinium et de lésions non rehaussées, à n'importe quel moment ou une nouvelle lésion T2 et/ou rehaussée par le gadolinium sur une IRM de suivi, quel que soit son délai par rapport à une IRM de référence ou attendre une nouvelle poussée clinique
1 poussée ; preuve clinique objective d'1 lésion	Dissémination dans l'espace ≥ 1 lésion(s) T2 dans des régions caractéristiques de la SEP (périventriculaire, juxtacorticale, infratentorielle ou moelle épinière) ou attendre une nouvelle poussée impliquant une localisation différente du système nerveux central ET dissémination dans le temps Présence simultanée de lésions asymptomatiques rehaussées par le gadolinium et de lésions non rehaussées, à n'importe quel moment ou une nouvelle lésion T2 et/ou rehaussée par le gadolinium sur une IRM de suivi, quel que soit son délai par rapport à une IRM de référence ou attendre une nouvelle poussée clinique
Aggravation neurologique insidieuse (progression) suggestive de SEP	1 année de progression de la maladie Plus 2 des 3 critères suivants : 1. dissémination dans l'espace cérébral ≥ 1 lésion(s) T2 dans des régions caractéristiques de la SEP (périventriculaire, juxtacorticale, infratentorielle) 2. dissémination dans l'espace médullaire ≥ 2 lésions T2 dans la moelle épinière 3. LCR positif bandes oligoclonales et/ou augmentation de l'index d'IgG

Tableau 1. IgG : immunoglobulines de type G ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; LCR : liquide céphalo-rachidien ; SEP : sclérose en plaques. Adapté d'après la réf. 13.

récemment en Lorraine avec une méthode de capture-recapture.³ Par ailleurs, un gradient croissant Sud-Ouest/Nord-Est de la prévalence a été observé dans cette étude, confirmant les résultats de deux études antérieures (fig. 1).^{4,5} La première étude⁴ portait seulement sur la MSA et avait estimé une prévalence globale de 65 pour 100 000 au 1^{er} janvier 2003. Dans la seconde étude,⁵ 49 417 cas de SEP avaient été recensés au 31 octobre 2004

à partir des données d'ALD du régime général (CNAM-TS), soit une prévalence brute de 94,7 pour 100 000. La comparaison des taux et des effectifs entre 2003, 2004 et 2012 montre une forte augmentation. On peut se demander si le différentiel est uniquement lié à la méthode (une source unique [ALD] *versus* de multiples sources [dont ALD]) ou s'il correspond également à une réelle augmentation de la fréquence de la maladie dans notre pays. >>>

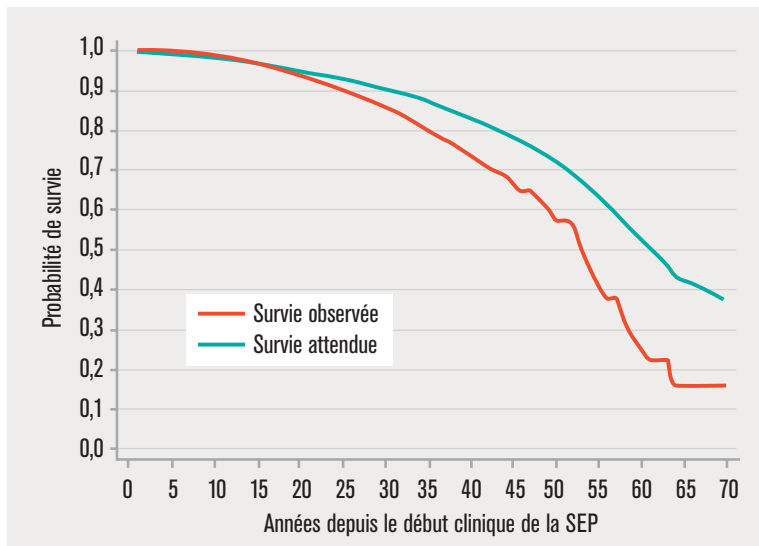


Figure 2. COMPARAISON DE LA SURVIE DES PATIENTS AYANT UNE SCLÉROSE EN PLAQUES À CELLE DE LA POPULATION GÉNÉRALE FRANÇAISE DE MÊME ÂGE ET DE MÊME SEXE (ÉTUDE SURVIMUS). D'après la réf. 10.

Une augmentation de la prévalence pourrait être liée à une augmentation de l'incidence (augmentation du nombre de nouveaux cas) et/ou à une augmentation de la durée de la maladie (baisse de la mortalité).

Une incidence qui semble augmentée

Plusieurs études d'incidence ont été menées en France au niveau régional. Les chiffres obtenus dans les études fondées sur les déclarations des neurologues, plus ou moins associées aux bases médico-administratives, varient de 4,4 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an en Bretagne⁶ à 5,5 en Lorraine.³ Les données de l'Assurance maladie ont également permis d'estimer l'incidence de la SEP au niveau national et par région, en ne considérant que les nouvelles admissions en ALD.⁷ Le taux d'incidence standardisé sur la population européenne était alors estimé à 6,8 nouveaux cas pour 100 000 habitants. À l'image de ce qui est observé pour la prévalence, il semble exister des variations géographiques de l'incidence de la SEP, cohérentes avec le gradient évoqué précédemment. La question d'une augmentation de l'incidence au cours du temps reste posée par manque d'études d'incidence répétées dans le temps. Néanmoins, il a été montré que le taux d'incidence de la SEP chez les femmes de la région Lorraine⁸ est passé de 4 à 9 environ entre 1990 et 2002, sans que les caractéristiques des cas ne changent, montrant ainsi qu'il ne s'agit pas seulement d'une meilleure détection des formes bénignes.

Une durée de vie peu diminuée

À notre connaissance, une quarantaine d'études ont été menées spécifiquement sur la mortalité des personnes atteintes de SEP dans le monde. Les résultats montrent

que 70 à 88 % des patients sont vivants 25 ans après le début clinique de la maladie et que le délai médian de survenue du décès après les premiers symptômes est de 24 à plus de 45 ans.⁹ La variété de ces résultats peut s'expliquer par le fait que ces études ont été conduites sur des périodes et des zones géographiques différentes mais aussi et surtout par des différences méthodologiques.

Un résultat communément admis est que la SEP est responsable d'une réduction de l'espérance de vie, dont l'ampleur varie entre 6 et 14 ans. Les dernières études récentes montrent plutôt 6-7 ans. C'est en particulier le cas d'une étude française récente portant sur 27 603 patients.¹⁰ Cette étude a montré que pendant les 20 premières années de la maladie, la survie des patients était tout à fait comparable avec celle de la population générale, et que l'excès de mortalité survenait ensuite, comme indiqué sur la figure 2, quand les deux courbes de survie se séparent.

Comment diagnostiquer une SEP en 2016 ?

Il n'existe toujours pas de test permettant de faire le diagnostic de SEP. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) seule n'est pas spécifique. Le diagnostic repose donc toujours sur des critères probabilistes, qui ont évolué avec les années, grâce aux progrès de l'imagerie et à une meilleure connaissance de la maladie. Il reste cependant fondé sur un faisceau d'arguments : dissémination des symptômes et/ou des lésions dans l'espace et dans le temps, inflammation du liquide céphalo-rachidien, absence d'atteinte générale et absence de meilleure explication. La démarche diagnostique implique donc une phase d'élimination de diagnostics différentiels.

Évolution des critères diagnostiques

Si la classification de McDonald et al. en 2001¹¹ a permis une amélioration de la sensibilité du diagnostic avec l'introduction d'arguments IRM, ses évolutions en 2005 mais surtout en 2010^{12,13} permettent une utilisation beaucoup plus pratique en routine (tableau 1).

Dissémination spatiale des lésions. Elle correspond à la démonstration de l'atteinte de plusieurs territoires du système nerveux central. Elle peut être mise en évidence par les données cliniques ou par les examens paracliniques, au premier plan desquels l'IRM, mais aussi les potentiels évoqués.

L'IRM, encéphalique et/ou médullaire, est l'examen de référence pour le diagnostic de SEP. Elle met en évidence des lésions en hypersignal de la substance blanche sur les séquences pondérées en T2 ou en FLAIR et en hyposignal (« trous noirs ») sur les séquences en T1. Les lésions sont ovoïdes, de plus de 5 mm habituellement, localisées majoritairement dans la substance blanche périventriculaire, avec un grand axe perpendiculaire à l'axe des ventricules. Elles peuvent également être juxtacorticales, sous-tentorielles (dans le cervelet ou le

SCLÉROSE EN PLAQUES

CLASSIFICATION ÉVOLUTIVE DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES

Phase de poussées	Syndrome cliniquement isolé (épisode isolé ne remplissant pas les critères de SEP)	Active / non active Activité clinique : poussées ; épisodes aigus ou subaigus de troubles neurologiques nouveaux ou s'aggravant, suivis d'une récupération complète ou partielle, en l'absence de fièvre ou d'infection	
	SEP rémittente-récurrente		
Phase progressive	SEP secondairement progressive	Activité IRM : apparition de lésions rehaussées par le contraste en T1, nouvelles lésions T2 ou s'agrandissant	Avec progression/sans progression
	SEP progressive d'emblée (ou primaire progressive)		Progression clinique : aggravation continue objectivement documentée des troubles neurologiques sans récupération (avec des fluctuations et des phases de stabilité) Progression IRM : pas de paramètre utilisable en routine

Tableau 2. IRM : imagerie par résonance magnétique ; SEP : sclérose en plaques. Adaptée de la réf. 17.

E. Leray déclare avoir reçu des honoraires comme consultant ou pour des présentations et des frais de congrès de Novartis, Merck Serono et AstraZeneca. S. Vukusic déclare avoir reçu des honoraires comme consultant ou pour des présentations et des frais de déplacement en congrès de Bayer Schering, Biogen Idec, Genzyme, Novartis, Merck Serono, Sanofi Aventis et Teva Pharma ; un soutien à son activité de recherche de Bayer Schering, Biogen Idec, Genzyme, Merck Serono, Novartis, Sanofi-Aventis et Teva Pharma.

trunc cérébral) ou médullaires. Les lésions récentes (moins de 1 mois) apparaissent rehaussées sur les séquences pondérées en T1 après injection de gadolinium.

Le critère de dissémination spatiale est rempli si l'on fait la démonstration de la présence de lésions asymptomatiques dans deux des quatre zones préférentielles dans la SEP : périventriculaire, sous-tentorielle, juxtacorticale ou médullaire.

Dissémination temporelle des lésions. Elle se définit comme la succession d'épisodes neurologiques dans le temps. Elle témoigne du caractère chronique de la pathologie et doit être recherchée systématiquement à l'interrogatoire. Elle peut être mise en évidence cliniquement mais aussi à l'IRM, soit par l'apparition de nouvelles lésions asymptomatiques sur des IRM successives, soit sur l'association de lésions prenant et ne prenant pas le contraste. Dans les formes progressives d'emblée, on considère par définition que le critère de dissémination dans le temps est rempli quand la maladie évolue depuis plus d'un an.

Analyse du liquide céphalo-rachidien. Elle permet de mettre en évidence l'inflammation du système nerveux central, en montrant des bandes oligoclonales en immunofixation ou mieux en iso-électrofocalisation (plus de 90 % des SEP) et/ou un taux d'immunoglobulines de type G (index d'IgG) augmenté (supérieur à 0,7) correspondant à une sécrétion intrathécale d'IgG. Le liquide céphalo-

rachidien peut aussi être normal chez 5 à 10 % des patients. La ponction lombaire n'est plus faite systématiquement si les autres critères diagnostiques sont remplis, mais il ne faut pas oublier qu'elle contribue aussi à éliminer des diagnostics différentiels.

Absence de meilleure explication. Elle sous-entend l'étape indispensable d'élimination de diagnostics différentiels, au premier rang desquels se trouvent les maladies inflammatoires systémiques comme la sarcoïdose, la maladie de Behçet, le lupus érythémateux disséminé, la maladie de Gougerot-Sjögren mais aussi les artérites cérébrales, les infections à tropisme neurologique, les pathologies vasculaires. Dans les formes progressives, le diagnostic différentiel comprend aussi des maladies métaboliques et génétiques.

Un premier démembrement

La dernière décade a par ailleurs vu le démembrement de ce qui était auparavant considéré comme des formes cliniques de SEP. La découverte en 2005 d'un auto-anticorps dirigé contre un canal hydrique, l'aquaporine 4, a permis de distinguer la neuro-opticomyélite (NMO) de Devic de la SEP. Cette affection, cliniquement très proche de la SEP, a un tropisme très particulier pour les nerfs optiques et la moelle épinière, où elle donne lieu à des lésions étendues que l'on ne voit pas classiquement dans la SEP, avec un pronostic bien plus sévère et un >>>

traitement immuno-actif différent. La généralisation de la recherche des anticorps anti-aquaporine-4 (anti-AQP4) chez des patients ayant des tableaux cliniques ou IRM inhabituels pour une SEP a permis d'étendre le spectre clinique de la neuro-opticomyélite.¹⁴ Plus récemment, on a mis en évidence, surtout chez des enfants, chez des patients ayant des névrites optiques ou chez des patients ayant des neuro-opticomyélites sans anticorps anti-AQP4, un nouvel anticorps contre une protéine de surface de la myéline, la *myelin oligodendrocyte glycoprotein* (MOG).¹⁵ Peut-être est-on à l'aube de définir une nouvelle entité physiopathologique, comme cela a été le cas pour les AQP4 ?

De nouveaux critères évolutifs

En 2013 ont aussi vu le jour de nouveaux critères évolutifs de SEP, dépoussiérant l'ancienne classification de Lublin et Reingold datant de 1996.^{16, 17} Celle-ci devenait obsolète car elle ne reposait que sur des phénomènes

cliniques, poussées et progression du handicap, qui ne sont qu'un reflet imparfait de ce qui se passe sur le plan physiopathologique, inflammation et dégénérescence axonale. La description clinique est simplifiée, définissant cliniquement une phase à poussées et une phase progressive de la maladie. Chacune de ces formes cliniques peut ensuite être modulée par son caractère actif ou non (qui correspond à l'existence clinique ou IRM d'une activité inflammatoire). Outre l'intérêt sémiologique et scientifique, cette nouvelle classification ouvre des perspectives nouvelles dans les prises en charge thérapeutiques à l'avenir. Ainsi, un patient cliniquement stable pourrait bénéficier d'un changement de traitement si l'IRM montrait que sa maladie n'était pas contrôlée ; et un patient en phase progressive, pour lequel il n'existe aujourd'hui aucun traitement approuvé, pourrait bénéficier de thérapeutiques anti-inflammatoires en cas d'activité IRM (v. tableau 2). 

RÉSUMÉ ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES ET NOUVEAUX CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Ces dernières années ont vu des avancées dans le domaine de l'épidémiologie et du diagnostic de la sclérose en plaques. Les données de prévalence et d'incidence montrent que la maladie en France est plus fréquente qu'on le croyait, puisqu'elle touche environ 100 000 personnes, avec environ 5 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants ; l'espérance de vie est en revanche peu modifiée. Une meilleure caracté-

térisation de la maladie est par ailleurs permise par les nouveaux critères diagnostiques de Polman depuis 2010 mais aussi par une modernisation de la classification évolutive et des progrès majeurs dans la définition de formes frontières, comme la neuro-opticomyélite de Devic.

SUMMARY EPIDEMIOLOGY OF MULTIPLE SCLEROSIS AND NEW DIAGNOSTIC CRITERIA

There have been many advances in epidemiology and dia-

gnosis of multiple sclerosis (MS) in the recent years. Prevalence and incidence data show that MS is more frequent than expected in France, with 100.000 people affected and 5 new cases each year per 100.000 inhabitants; survival is only slightly decreased. A better definition of MS has also been allowed by new diagnostic criteria in 2010, but also by a modernization of the clinical course classification and major improvements in the characterization of other disorders in the spectrum of MS, in particular neuromyelitis optica.

RÉFÉRENCES

- Browne P, Chandraratna D, Angood C, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology* 2014;83:1022-4.
- Foulon S, Weill A, Maura G, Dalichampt M, Debouverie M, Moreau T. Prévalence de la sclérose en plaques en France en 2012 et mortalité associée en 2013 à partir des données du Sniiram-PMSI. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2015;63S:S14-S22.
- El Adssi H, Debouverie M, Guillemin F. Estimating the prevalence and incidence of multiple sclerosis in the Lorraine region, France, by the capture-recapture method. *Mult Scler* 2012;18:1244-50.
- Vukusic S, Van Bockstael V, Gosselin S, Confavreux C. Regional variations in the prevalence of multiple sclerosis in French farmers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:707-9.
- Fromont A, Binquet C, Sauleau EA, et al. Geographic variations of multiple sclerosis in France. *Brain* 2010;133:1889-99.
- Yaouanq J, Tron I, Kerbrat A, et al. Register-based incidence of multiple sclerosis in Brittany (north-western France), 2000-2001. *Acta Neurol Scand* 2015;131:321-8.
- Fromont A, Binquet C, Sauleau E, et al. National estimate of multiple sclerosis incidence in France (2001-2007). *Mult Scler* 2012;18:1108-15.
- Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Roederer T, Guillemin F. Increasing incidence of multiple sclerosis among women in Lorraine, Eastern France. *Mult Scler* 2007;13:962-7.
- Scaffari A, Knappertz V, Cutter G, Goodin DS, Ashton R, Ebers GC. Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2013;81:184-92.
- Leray E, Vukusic S, Debouverie M, et al. Excess Mortality in Patients with Multiple Sclerosis Starts at 20 Years from Clinical Onset: Data from a Large-Scale French Observational Study. *PLoS One* 2015;10:e0132033.
- McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-7.
- Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005;58:840-6.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292-302.
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015;85:177-89.
- Waters P, Woodhall M, O'Connor KC, et al. MOG cell-based assay detects non-MS patients with inflammatory neurologic disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:e89.
- Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996;46:907-11.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014;83:278-86.